



Рецидивизирующий и нерецидивизирующий эндометриоз яичников: клинико-патогенетические механизмы

Член-корр. РАМН, д. м. н., проф. И.С. СИДОРОВА,
д. м. н., проф. А.Л. УНАНЯН, д. м. н., проф. Е.А. КОГАН

В статье приводятся данные обследования и лечения 139 пациенток с диагнозом «эндометриоидная киста яичников».

Полученные результаты позволили авторам предложить концепцию возникновения и прогрессирования эндометриоза: источником эндометриоза служат клетки гиперплазированного эндометрия, которые, исходя из определения апоптоза, являются биологически нецелесообразными, то есть низкий уровень апоптоза, высокая инвазивная, ангиогенная и пролиферативная активность продлевают жизнь отторгнутых и/или эктопированных клеток гиперплазированного эндометрия, которые затем формируют очаги эндометриоза.

Данная концепция объясняет 2 варианта течения эндометриоза яичников – рецидивизирующий и нерецидивизирующий. Даны рекомендации по проведению послеоперационной противорецидивной терапии. Показано, что патогенетически обоснованным и клинически эффективным является использование препарата Жанин, в первую очередь благодаря свойствам диеногеста, объединившим преимущества 19-норстероидов и производных прогестерона.

Эндометриоз по частоте встречаемости находится на третьем месте после воспалительных процессов и миомы матки [1, 2, 4, 11, 13, 14]. Однако, по мнению ряда исследователей, эндометриоз постепенно выходит на второе место в структуре гинекологической заболеваемости в России. Во многом это связано с тем, что 50–55% женщин с классическим для нашей страны диагнозом «хронический аднексит» в действительности являются больными с разными формами эндометриоза яичников [3, 9].

До настоящего времени окончательно не выяснено, что является причиной частого рецидива заболевания? Каковы механизмы различной клинической активности эндометриоза? В чем причины недостаточной эффективности медикаментозной терапии, в том числе и гормональной? Почему часть отторгнутых клеток эндометрия сохраняют не только жизнеспособность, активность, но и способность к имплантации в эктопических местах, к дальнейшему развитию и в ряде случаев



к функциональной активности? При этом ни возраст, ни время становления менархе, ни другие факторы не играют значимой роли в возникновении эндометриоза.

Существует ряд теорий происхождения эндометриоза [1, 6, 11, 12], но ни одна из концепций не объясняет полностью его патогенез и особенности течения. За несколько последних десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки [5, 7]. Выявление сущности процессов неопластического стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их регуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в изучении причин рецидивирования эндометриодных поражений яичника и в разработке патогенетически обоснованной противорецидивной терапии [5]. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения.

В связи с актуальностью проблемы мы провели обследование и лечение 139 пациенток с диагнозом «эндометриодная киста яичников», который был подтвержден при гистологическом исследовании; средний возраст больных составил $32,6 \pm 3,2$ года.

С целью более подробного изучения особенностей эндометриодного поражения яичников нами проведен детальный анализ клинических проявлений заболевания в двух сравниваемых группах: первую составили пациентки ($n = 41$), повторно госпитализированные в гинекологический стационар в связи с рецидивом эндометриодной кисты; вторую – 98 больных, госпитализированных с впервые диагностированной эндометриодной кистой и оперированных нами, при этом отмечалось отсутствие рецидивов в течение 3 лет после операции.

При анализе анамнестических данных и клинических проявлений выявлены определенные особенности при рецидивирующих (1-я группа) и нерезидивирующих (2-я группа) эндометриодных кистах яичников.

Более половины пациенток с рецидивирующими кистами находились в позднем репродуктивном возрасте (36–45 лет), тогда как 74,5% больных 2-й группы были моложе 36 лет.

Анализ наследственной отягощенности показал, что доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания органов малого таза отмечались достоверно чаще у ближайших родственников пациенток с рецидивирующей эндометриодной кистой (соответственно 75,6 и 17,1%), чем при нерезидивирующем варианте (24,5 и 1,0%; $p < 0,05$).

У больных с рецидивирующей эндометриодной кистой обнаружено достоверно более частое ($p < 0,05$) ее сочетание с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями – желудочно-кишечного тракта (43,9 против 33,7%), сердечно-сосудистой системы (29,3 против 9,2%), верхних дыхательных путей (21,9 против 8,2%).

Следует отметить, что в 1-й группе больные чаще страдали ожирением, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы (соответственно 31,7; 7,3 и 24,4%; во 2-й группе – 6,1; 4,1 и 9,2%). По мнению большинства исследователей [1, 3, 11], высокая частота многочисленных экстрагенитальных заболеваний оказывает существенное влияние на возникновение метаболических нарушений, играющих важную роль в дальнейшем прогрессировании и рецидивировании эндометриоза.

Кроме того, в 1-й группе чаще, чем во 2-й, встречались психоэмоциональные нарушения (65,9 против 9,2%; $p < 0,05$), общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности (39,0 против 15,3%). По данным О.А. Переседы [8], возникновение и рецидивирование эндометриодного процесса связано с недостаточностью механизмов адаптации в ответ на стрессорное воздействие.

Гиперменорея (65,1 против 8,2%), дисменорея (82,6 против 7,1%), диспареуния (82,6 против 15,3%), полименорея (58,5 против 2,0%)

отмечались чаще и были более выраженными у больных 1-й группы. То же относится и к бесплодию – как первичному (36,6 против 21,4%), так и вторичному (34,1 против 16,3%; $p < 0,05$). Сле-

Наиболее эффективным оральным контрацептивом в аспекте противорецидивной терапии эндометриоза является Жанин, в первую очередь из-за наличия диеногеста (2 мг). Диеногест обладает высокой гестагенной активностью, сопоставимой с таковой 19-нортестостерона, при этом не обладает эстрогенной и андрогенной активностью.

дует заметить, что у половины больных с нерезидивирующими эндометриодными кистами никаких жалоб не было, образования яичников у них выявлены случайно.

Искусственные абортс встречались в сравниваемых группах примерно одинаково часто, однако самопроизвольные абортс в анамнезе в основном отмечены в группе с рецидивированием эндометриоза яичников (31,7 против 1,0%). Осложнения беременности (46,3 против 15,3%), родов (43,9 против 10,2%) и абортс (36,6 против 9,2%), а также внематочная беременность (14,6 против 2,0%) в анамнезе также чаще были у пациенток 1-й группы ($p < 0,05$).

Аденомиоз при рецидивирующем эндометриозе яичников встречался гораздо чаще, чем при нерезидивирующем варианте (соответственно 56,1 и 9,2%), причем в основном это была клинически активная его форма (51,2 и 4,9%; $p < 0,05$). В то же время при отсутствии рецидивирования эндометриоза яичников, наоборот, отмечено более частое сочетание с неактивным аденомиозом (соответственно 8,2 и 1,0%).

Повышенное внимание уделяли выявлению гиперпластических

процессов эндометрия у больных с эндометриоидными кистами (31,7%). Согласно нашим данным, этот процесс в 1-й группе был выявлен почти у половины больных, во 2-й группе – у 24,5%. При рецидивирующих эндометриоидных кистах чаще встречались также хронический эндометрит и/или сальпингоофорит (68,3 против 13,3%), миома матки (63,4 против 12,2%; $p < 0,05$).

По мнению М.М. Дамирова [3], соматические заболевания, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез являются существенными факторами риска возникновения рецидива заболевания даже при адекватной гормонотерапии.

Диагностический поиск позволил определить некоторые критерии, характерные для рецидивирующего и нерезидивирующего эндометриоидного процесса яичников. Так, при УЗИ с ЦДК в рецидивирующих образованиях регистрировался умеренный и выраженный кровоток практически во всех отделах кисты, при этом максимальная скорость артериального кровотока была достоверно выше, чем при нерезидивирующем варианте ($p < 0,05$).

Жанин оказывает антипролиферативное действие и способствует нормализации внутриклеточных сигнальных систем.

Именно высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%) по сравнению с другими гестагенами объясняет его значительную антипролиферативную активность.

В нерезидивирующих эндометриоидных кистах преимущественно определялся минимальный кровоток по периферии кисты, иногда встречались аваскулярные кисты, то есть такие кисты характеризуются меньшим количеством сосудов.

Эндометриоз брюшины, обнаруженный при лапароскопии, нами отмечен у всех больных с рецидивирующим и у 38% с нерезидивирующим эндометриозом яичника. Поверхностные эндометриоидные образования яичников определены у 40 (28,8%) пациенток. Спаечный процесс той или иной степени выраженности в полости малого таза обнаружен у всех больных 1-й группы и всего у 9 пациенток из 2-й группы. У 11 (7,9%) обследованных 1-й группы, поступивших в экстренном порядке, обнаружены перфоративные отверстия, чаще располагавшиеся по латеральной поверхности яичника.

Итак, выявлены определенные различия в развитии и течении эндометриоза яичников в сравниваемых группах. Полученные результаты стали основанием для изучения патогенеза данной патологии и сопоставления клинических и патогенетических особенностей в целях прогноза рецидивирования.

Морфологическое исследование удаленных препаратов произведено у всех 139 пациенток с эндометриоидными кистами. В 94,2% наблюдений кисты были односторонними, в 5,8% – двусторонними; у 5 пациенток в одном яичнике выявлены 2 эндометриоидные кисты и более. Кисты были диаметром от 2 до 11 см, обычно имели фиброзную стенку различной толщины с плотными перифокальными фибринозными спайками. Внутренняя поверхность кист в 86,3% случаев была представлена в виде гладкой оболочки, в 13,7% – с тяжами и перемычками.

При микроскопическом исследовании в преобладающем большинстве наблюдений выявлены выраженные в той или иной мере циклические изменения железистого эпителия и клеток стромы, следствием чего были свежие (59%) и старые (41%) кровоизлияния в клеточной строме и железистых просветах, а также вторичная воспалительная реакция.

Эпителиальные клетки, выстилающие эндометриоидные кисты, часто крупные, кубические, с обильной эозинофильной ци-

топлазмой и большими ядрами. Строма эндометриоидных кист яичников зависела от возраста кист: при новых кистах – со свежими очагами кровоизлияния и выраженным неоангиогенезом, при более старых – с редукцией сосудов, преобладанием процессов склероза, гемосидероза, уплощением эпителия.

Микроочаги эндометриоза представлены эпителием желез пролиферативного типа, эндометриоидными железами и цитогенной стромой с небольшим количеством сосудов. Морфологическое исследование показало, что в 1-й группе (рецидивирующий тип эндометриоидных кист) во всех случаях обнаружено сочетание эндометриоидной кисты с микроочагами эндометриоза яичников, тогда как во 2-й (нерезидивирующий тип кист) микроочаги эндометриоза наблюдались всего в 11,2% случаев.

С целью выявления молекулярно-биологических особенностей патогенеза эндометриоза яичников нами проведены иммуногистохимические исследования 82 удаленных препаратов – по 41 в 1-й и во 2-й группе. Молекулярно-биологические показатели сравнивали в тканях при рецидивирующих (1-я группа) и нерезидивирующих (2-я группа) эндометриоидных кистах, в микроочагах эндометриоза яичников (1-я группа), в аутологичном эндометрии (1-я и 2-я группы).

Уровень маркера пролиферации Ki-67 в баллах оказался выше в микроочагах эндометриоза яичников ($6,8 \pm 0,8$) и рецидивирующих эндометриоидных кистах ($6,1 \pm 1,1$), в отличие от нерезидивирующих ($4,1 \pm 0,8$). В аутологичном эндометрии в 1-й группе экспрессия Ki-67 составила $5,8 \pm 0,9$, во 2-й – $3,9 \pm 0,7$.

Экспрессия проапоптотического фактора CD-95 (в баллах) оказалась наиболее высокой в аутологичном эндометрии во 2-й группе ($3,2 \pm 0,6$, а в 1-й – $1,2 \pm 0,2$). В рецидивирующих эндометриоидных кистах показатель CD-95 составил $1,1 \pm 0,2$, а нерезидивирующих – $2,9 \pm 0,4$; наименьшим



был в микроочагах эндометриоза яичников ($0,9 \pm 0,1$), что свидетельствует о низкой готовности клеток к апоптозу.

Изучение полученных молекулярно-биологических показателей дает основание считать, что очаги эндометриоза яичников образуются из клеток эндометрия с высоким пролиферативным потенциалом и низким уровнем апоптоза.

Иммуногистохимическое типирование новообразованных сосудов капиллярного типа с помощью CD-34 позволило выявить усиление неоангиогенеза в строме рецидивирующих эндометриозных кист по сравнению с микроочагами эндометриоза ($36,8 \pm 2,1$ против $14,5 \pm 0,8$; $p < 0,05$).

Рост и строобразование в эндометриозных кистах яичников в основном регулируются системой EGF, EGFR и фибронектином – ФР, стимулирующим пролиферацию фибробластов.

Уровень FGF (в баллах) составил в эндометриозных кистах в 1-й группе $1,5 \pm 0,3$, во 2-й – $0,6 \pm 0,1$, минимальным он был в аутологичном эндометрии 2-й группы – $0,4 \pm 0,1$ (в 1-й – $1,2 \pm 0,1$). В микроочагах эндометриоза яичников в 1-й группе экспрессия FGF составила $0,6 \pm 0,1$.

Показатели эпидермального ФР – EGF и EGFR в рецидивирующих кистах были соответственно в пределах $4,8 \pm 0,8$ и $5,1 \pm 0,4$, в нерцидивирующих – $3,1 \pm 0,7$ и $3,3 \pm 0,1$ балла. Самая низкая их экспрессия отмечена в аутологичном эндометрии 2-й группы ($2,7 \pm 0,5$ и $2,9 \pm 0,5$ соответственно). В 1-й группе соответствующие показатели составили $4,2 \pm 0,7$ и $4,9 \pm 0,1$, а в микроочагах эндометриоза яичников – $3,2 \pm 0,4$ и $3,3 \pm 0,2$.

Уровень компонента экстрацеллюлярного матрикса – фибронектина в эндометриозных кистах в 1-й и 2-й группах составил $3,6 \pm 0,4$ и $1,9 \pm 0,1$ соответственно, в аутологичном эндометрии – $3,2 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,2$, в микроочаге эндометриоза яичников 1-й группы – $1,8 \pm 0,1$ балла, показатель ламинина в кистах – $3,2 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,1$, в аутологичном эндометрии – $2,9 \pm 0,2$ и

$1,4 \pm 0,5$, а в микроочагах эндометриоза 1-й группы – $1,4 \pm 0,2$ балла. Полученные результаты свидетельствуют, что экспрессия FGF, фибронектина, EGF и EGFR оказалась значительно выше в рецидивирующих эндометриозных кистах яичников, чем в нерцидивирующих и в микроочагах эндометриоза яичников. Более высокая экспрессия ФР в эндометриозной кисте яичника приводит к более выраженному неоангиогенезу, а в последующем – к развитию кровопроизливающей в просвет образования и формированию полости кисты. Продукты реакций MMPs и TIMP 1 выявлялись в цитоплазме клеток стромы эндотелия сосудов, макрофагов, фибробластов, а также в эпителиальных клетках. MMP-1, -2, -7, -9 и TIMP-1 обнаруживались в фибробластах, макрофагах и эндотелии новообразованных сосудов стромы, а MMP-7 – и в эпителии эндометриоза яичника. При оценке уровня экспрессии (подсчитывали средние арифметические показатели балльных оценок) получены следующие результаты. Показатели MMP-1 в 1-й группе составили: в эндометриозной кисте яичника в клетках стромы – $4,6 \pm 1,1$, в клетках паренхимы – $0,1 \pm 0,01$; во 2-й группе – в строме – $2,2 \pm 0,5$, в эпителии – $0,1 \pm 0,01$. В аутологичном эндометрии в 1-й группе этот показатель составил (stroma и эпителий) $4,1 \pm 1,2$ и $0,1 \pm 0,01$, во 2-й – $1,9 \pm 0,4$ и $0,1 \pm 0,01$. В микроочагах эндометриоза яичников (1-я группа) MMP-1 оказался равным $4,8 \pm 1,3$ балла.

Уровень MMP-2 в 1-й группе составил: в микроочагах эндометриоза (stroma и эпителий) – $4,7 \pm 1,1$ и $0,1 \pm 0,01$ соответственно, в кисте – $4,7 \pm 1,2$ и $0,1 \pm 0,01$ балла; во 2-й группе в кисте – $2,3 \pm 0,4$ и $0,1 \pm 0,01$ соответственно. В аутологичном эндометрии в 1-й группе экспрессия MMP-2 (stroma и эпителий) была $4,2 \pm 1,1$, в эпителии – $0,1 \pm 0,01$, а во 2-й группе – $1,9 \pm 0,3$ и $0,1 \pm 0,01$ балла.

Показатели MMP-7 (в строме и эпителии) оказались: в 1-й группе в кисте – $5,9 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,4$, в микроочаге эндометриоза яични-

ков – $5,9 \pm 1,1$ и $2,2 \pm 0,3$, в аутологичном эндометрии – $5,4 \pm 1,2$ и $1,8 \pm 0,2$; во 2-й группе: в кисте – $2,5 \pm 0,7$ и $0,1 \pm 0,01$, а в аутологичном эндометрии – $2,0 \pm 0,5$ и $0,8 \pm 0,1$ балла.

Уровень MMP-9 был таким: в 1-й группе (в строме и эпителии) в ки-

Одним из главных направлений действия препарата Жанин является подавление неоангиогенеза, что особенно важно, так как полученные результаты исследования свидетельствуют о прямой зависимости потенциала к рецидивированию эндометриоза и выраженности неоангиогенеза в эндометриозной ткани.

сте – $5,2 \pm 1,2$ и $0,1 \pm 0,01$, в микроочаге эндометриоза яичников – $5,4 \pm 1,2$ и $0,1 \pm 0,01$, в аутологичном эндометрии – $4,9 \pm 1,1$ и $0,1 \pm 0,01$; во 2-й группе в кисте – $1,9 \pm 0,4$ и $0,1 \pm 0,01$, в аутологичном эндометрии – $1,6 \pm 0,3$ и $0,1 \pm 0,01$ балла. Экспрессия TIMP-1 (в строме и эпителии) в 1-й группе в кисте составила $1,2 \pm 0,3$ и $0,1 \pm 0,01$, в микроочаге эндометриоза яичников – $1,0 \pm 0,2$ и $0,1 \pm 0,01$, в аутологичном эндометрии – $1,1 \pm 0,2$ и $0,1 \pm 0,01$; во 2-й группе в кисте – $4,2 \pm 1,0$ и $0,1 \pm 0,01$, в аутологичном эндометрии – $3,8 \pm 1,1$ и $0,1 \pm 0,01$ балла.

Суммируя полученные результаты, можно отметить повышение уровня экспрессии MMP-1, -2, -7 и -9, а также понижение уровня TIMP-1 в клетках рецидивирующей эндометриозной кисты и микроочагах эндометриоза по сравнению с показателями при нерцидивирующем эндометриозе ($p < 0,05$).

Полученные результаты исследования выявили общность молекулярных процессов в ткани аутологичного гиперплазированного эндометрия и эндометриоза яичников, на основании чего



предложена новая концепция возникновения и прогрессирования эндометриоза, согласно которой источником эндометриоза служат клетки гиперплазированного эндометрия, которые, исходя из определения апоптоза, являются биологически нецелесообразными, то есть низкий уровень

Вследствие особой эффективности диеногеста при эндометриозе Жанин представляет собой терапевтическую альтернативу аналогам аГнРГ и позволяет достичь выраженного противорецидивного эффекта в послеоперационном периоде у больных с эндометриоидными кистами яичников.

апоптоза, высокая инвазивная, ангиогенная и пролиферативная активность продлевают жизнь отторгнутых и/или эктопированных клеток гиперплазированного эндометрия, которые затем формируют очаги эндометриоза [10].

Предложенная концепция отвечает на один из главных вопросов: почему у одних женщин эктопированные клетки эндометрия приводят к развитию эндометриоза, а у других эти клетки бесследно исчезают.

Таким образом, отмеченные нами клинические особенности эндометриоидных кист яичников согласуются с данными морфологических и молекулярно-биологических исследований, подтверждающих 2 варианта течения эндометриоза яичников – рецидивирующий и нерцидивирующий. При 1-м варианте молекулярно-биологические показатели свидетельствуют о более низком уровне апоптоза, активных процессах неоангиогенеза, инвазии, пролиферации, стромообразования и экспрессии ФР.

Данное исследование является предпосылкой для создания патогенетически обоснованного, дифференцированного подхода

к послеоперационной, противорецидивной терапии у больных с эндометриоидными поражениями яичников, основанной на выявлении клинико-диагностических, морфологических и иммуногистохимических маркеров рецидивирования эндометриоидного процесса. Рецидивирующий характер эндометриоидных кист подразумевает проведение послеоперационной противорецидивной терапии. Эндометриоз – гормонально-зависимый патологический процесс. Убедительным доказательством гормональной зависимости (эстроген-зависимости) эндометриоза являются следующие факторы: в основном эндометриоз наблюдается у женщин репродуктивного возраста; регрессирует в менопаузе или после овариэктомии; беременность оказывает инактивирующее влияние на эндометриоидные гетеротопии. С учетом эстроген-зависимости эндометриоза основным принципом медикаментозной терапии с применением любого гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками, с данной задачей в целом справляется группа агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), на фоне терапии которой происходит «медикаментозная овариэктомия». Назначение агонистов ГнРГ снижает чувствительность к эндогенному ГнРГ, что приводит к снижению секреции ФСГ и ЛГ и уменьшению продукции половых стероидов, в том числе уровень эстрогенов падает до постменопаузального уровня. Однако прием аГнРГ имеет ряд недостатков: высокая стоимость, невозможность длительного приема.

После трех месяцев терапии аГнРГ больных с рецидивирующими эндометриоидными кистами и сразу после операции у пациенток с рецидивирующими кистами необходимо назначение монофазных оральных контрацептивов (ОК). С учетом того, что все современные комбинированные оральные контрацептивы в качестве эстрогенного компонента содержат стандартные дозы этинилэстрадиола, то выбор ОК при эндометриозе

зависит, прежде всего, от варианта гестагенного компонента.

Наиболее эффективным ОК в аспекте противорецидивной терапии эндометриоза является Жанин, в первую очередь из-за наличия диеногеста (2 мг). Диеногест обладает высокой гестагенной активностью, сопоставимой с таковой 19-нортестостерона, при этом не обладает эстрогенной и андрогенной активностью.

Действие Жанина характеризуется метаболической нейтральностью, что особенно ценно при проведении длительной противорецидивной терапии.

Успех противорецидивной терапии Жанином обусловлен его влиянием на молекулярно-биологические процессы апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза.

В частности, Жанин оказывает антипролиферативное действие и способствует нормализации внутриклеточных сигнальных систем. Именно высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%) по сравнению с другими гестагенами объясняет его значительную антипролиферативную активность.

Одним из главных направлений действия препарата является подавление неоангиогенеза, что особенно важно, так как полученные результаты исследования свидетельствуют о прямой зависимости потенциала к рецидивированию эндометриоза и выраженности неоангиогенеза в эндометриоидной ткани.

С учетом влияния Жанина на ключевые молекулярно-биологические звенья патогенетической цепи эндометриоидного процесса применение препарата является патогенетически обоснованным, что и обуславливает его клиническую эффективность.

Таким образом, вследствие особой эффективности диеногеста при эндометриозе Жанин представляет собой терапевтическую альтернативу аналогам аГнРГ и позволяет достичь выраженного противорецидивного эффекта в послеоперационном периоде у больных с эндометриоидными кистами яичников. 

Жанин®

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста

Диеногест - гибридный гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



НИЗКОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

ЖАНИН® (JEANINE®)

Лекарственная форма: драже, 0,03 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг диеногеста.

Показания к применению: Контрацепция.

Противопоказания: Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоз эмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе. Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе. Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца; неконтролируемая артериальная гипертензия, курение в возрасте старше 35 лет. Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут

норму); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период кормления грудью; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, хирургические операции на ногах, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоз эмболии; заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия, заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаза, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период. Жанин не назначается во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Жанин, препарат сразу же

отменяется. Использование комбинированных пероральных контрацептивов противопоказано при лактации.

Побочное действие: Могут отмечаться нарушения менструального цикла, такие как нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов у женщин наблюдались и другие нежелательные эффекты, связь которых с приемом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Способ применения и дозы: Драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно имеет место кровотечение отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Регистрационный номер: ПНО13757/01 от 02.04.2009. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.**

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Россия, Москва, ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2.

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 206 20 47

Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76

Москва (495) 231 12 00

Новосибирск (383) 222 18 27

Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

www.bayerscheringpharma.ru

09.09-0564-RU



Литература

complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // *Fertil. Steril.* Vol. 87. 2007. № 3. P. 613–618.

8. Szekeres-Bartho J., Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* Vol. 14. 2008. № 1. P. 27–35.

С.Э. САРКИСОВ, О.Г. УЛАНКИНА, И.Н. ХУЖОКОВА

Гистерорезектоскопические технологии в лечении гиперпластических процессов эндометрия

1. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Сергеев П.В. и др. Современные аспекты ведения пациенток периода постменопаузы // *Проблемы пери- и постменопаузального периода: Материалы симпозиума.* М., 1996. С. 62–66.
2. Федорова Е.В. Возможности трансвагинальной эхографии, цветового доплеровского картирования и доплерометрии в диагностике ГПЭ и оценке эффективности проводимого лечения: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000.
3. Бойко Ю.В. Морфофункциональные особенности хроматина интерфазных ядер эпителиальных клеток при гиперплазии и раке эндометрия: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Киев, 1990.
4. Бохман Я.В., Прянишников В.А., Чепик О.Ф. Комплексное лечение при гиперпластическом процессе и раке эндометрия. Л.: Медицина, 1979.
5. Хохлова И.Д., Кудрина Е.А. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия (клиническая лекция) // *Акушерство и гинекология.* 1996. № 4. С. 50–55.
6. Умаханова М.М. Оценка структуры хроматина интерфазных ядер железистого эпителия при ГП и раке эндометрия у больных в пре- и постменопаузе // *Акушерство и гинекология.* 1996. № 6. С. 41–44.
7. Вихляева Е.М., Алексеева Н.П., Уварова Е.В. Тактика ведения больных с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте // *Акушерство и гинекология.* 1987. № 9. С. 62–68.
8. Гуменюк Е.Г. Клинико-патогенетический подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.
9. Липман А.Д. Диагностика и комплексное лечение больных гормонозависимыми заболеваниями матки с использованием эхографического мониторинга: Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2000.
10. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. С. 418–425.
11. Капустина И.Н. Клинико-ультразвуковая характеристика доброкачественной и злокачественной патологии матки: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000.
12. Erian J. Endometrial ablation in the treatment of menorrhagia // *BJOG.* Vol. 101. 1994. Suppl. 11. P. 19–22.
13. Hatou J. и др. Лечение стойкой меноррагии с помощью гистероскопической резекции эндометрия // *Материалы Международного конгресса «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки».* М., 1997.
14. Paskowitz R.A. Rollerball ablation of the endometrium // *J. Reprod. Med.* Vol. 40. 1995. № 5. P. 333–336.
15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. М.: Медицина, 1997. 180 с.
16. Montagna S., Zacche G. Endometrial ablation. The authors' experience // *Minerva Ginecol.* Vol. 47. 1995. № 1–2. P. 17–21.
17. Pinion S.B., Parkin D.E., Abramovich D.R., Naji A., Alexander D.A., Russell I.T., Kitchener H.C. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation and TCER for dysfunctional uterine bleeding // *Br. Med. J.* Vol. 309. 1994. № 6960. P. 979–983.
18. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Принципы гистерорезектоскопической хирургии (гистерорезектоскопии) // *Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян.* М., 2000. С. 484–500.
19. Медведев М.В., Хохлин В.Л. Ультразвуковое исследование матки // *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева.* М.: Видар, 1997. Т. 2. С. 40–43.
20. Капнушева Л.М. Оперативная гистероскопия // *Акушерство и гинекология.* 2000. № 3. С. 53–59.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН

Рецидивирующий и нерцидивирующий эндометриоз яичников: клинико-патогенетические механизмы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М., Медицина, 2006. 416 с.
2. Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Орлов О.Н. Клиническая экспрессия лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* Т. 4. 2004. № 2. С. 40–46.
3. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Бином-Пресс, 2004. 320 с.
4. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 104 с.
5. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции



Литература

- гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
6. Кондриков Н.И., Адамян Л.В. Эндометриоз: за и против имплантационной теории // Акушерство и гинекология. 1999. № 2. С. 9–12.
 7. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003. 288 с.
 8. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза: Учеб. пособие. Минск: Бел. наука, 2001. 274 с.
 9. Савельева Г.М., Соломатина А.А., Михалева Л.М., Пашкова А.В., Воробьева Н.Н. Еще раз о терминологии эндометриозных образований яичника // Акушерство и гинекология. 2005. № 6. С. 33–37.
 10. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 32–38.
 11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
 12. Sampson J.A. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 40. 1940. P. 549–557.
 13. Shaw R.W. Endometriosis. New York: The Parthenon Publishing Group, 1995.
 14. Wheeler J.M. Issues of study design and statistical analysis in endometriosis research // Endometriosis / Ed. by R.W. Shaw. New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1990. P. 141–146.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН

Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М., Медицина, 2006. 416 с.
2. Аничков Н.М., Печеникова В.А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки // Архив патологии. 2005. Т. 67. № 3. С. 31–34.
3. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2003. № 2. С. 42–47.
4. Давыдов А.И., Стрижакова М.А., Орлов О.Н. Клиническая оценка экспрессии лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2004. Т. 4. № 2. С. 40–46.
5. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Бином-Пресс, 2004. 320 с.
6. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 104 с.
7. Кондриков Н.И. Концепция метапластического происхождения эндометриоза: современные аспекты // Акушерство и гинекология. 1999. № 4. С. 10–13.
8. Куценко И.И. Морфологическая диагностика различных по активности форм эндометриоза матки с применением количественных методов // Архив патологии. 1997. Т. 59. № 5. С. 36–39.
9. Пальцев М.А., Северин С.Е., Иванов А.А. Патологическая анатомия и молекулярная диагностика // Архив патологии. 2006. № 4. С. 3–8.
10. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 170 с.
11. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 32–38.
12. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
13. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137. № 6. С. 646.
14. MacLavery C.M., Shaw R.W. Pelvic pain and endometriosis // Endometriosis: current understanding and management / Ed. by R.W. Shaw. Oxford: Blackwell Science, 1995. P. 112–146.
15. Schweppe K.W. VI World Congress on Endometriosis (Quebec, 30 June – 4 July, 1998), 1998. P. 76.

И.В. КУЗНЕЦОВА

Растительные препараты в климактерии: многообразие и разумный выбор

1. Kronenberg F., Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. Vol. 137. 2002. № 10. P. 805–813.
2. Wuttke W., Jarry H., Westphalen S., Christoffel V., Seidlová-Wuttke D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Vol. 83. 2002. № 1–5. P. 133–147.
3. Albertazzi P., Steel S.A., Clifford E., Bottazzi M. Attitudes towards and use of dietary supplementation in a sample of postmenopausal women // Climacteric. Vol. 5. 2002. № 4. P. 374–382.
4. Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // Obstet. Gynecol. Vol. 104. 2004. № 4. P. 824–836.